

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSOLIRIS^{MD}

(eculizumab)

30 ml de solution parentérale (10 mg/ml)

(Anticorps monoclonal humanisé)

Alexion Pharmaceuticals, Inc.
352 Knotter Drive
Cheshire, CT 06410 États-Unis
www.alxn.com

N° de contrôle : 122467

Date d'approbation : 29 juin 2009

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
BREFS RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
MODE D'EMPLOI ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	23
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 27
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE CLINIQUE DÉTAILLÉE	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE	37
BIBLIOGRAPHIE.....	41
 PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AU CONSOMMATEUR.....	 42

SOLIRIS^{MD}

(eculizumab)

PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

BREFS RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Mode d'administration	Forme dosifiée / concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Fiole à usage unique de 300 mg	Polysorbate 80 (origine végétale) <i>Pour obtenir la liste complète, consultez la section Formes dosifiées, composition et conditionnement</i>

DESCRIPTION

SOLIRIS^{MD} est une préparation d'eculizumab qui consiste en un anticorps IgG_{2/4κ} monoclonal humanisé recombinant qui se fixe au complément humain C5 et inhibe l'activation du complément terminal. L'eculizumab contient des régions constantes humaines et des régions murines déterminant la complémentarité greffées sur les régions variables humaines des chaînes légères et lourdes. L'eculizumab est composé de 448 chaînes lourdes d'acides aminés et de 214 chaînes légères d'acides aminés; son poids moléculaire est d'environ 148 kDa.

L'eculizumab est produit dans un système d'expression de myélome murin (lignée cellulaire NS0) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions. Le processus de fabrication du médicament en vrac comprend aussi des étapes d'inactivation et de suppression virale spécifiques.

Soliris est une solution stérile, claire, incolore, sans agent de conservation, de 10 mg/ml destinée à la perfusion intraveineuse (i.v.) et offerte dans des fioles de 30 ml à usage unique. Le produit est formulé à un pH de 7,0 et chaque fiole contient 300 mg d'eculizumab, 13,8 mg de phosphate monobasique de sodium, 53,4 mg d'hydrogénophosphate de disodium, 263,1 mg de chlorure de sodium, 6,6 mg de polysorbate 80 (origine végétale) et de l'eau pour l'injection, USP.

MODE D'EMPLOI ET UTILISATION CLINIQUE

SOLIRIS^{MD} est recommandé pour :

le traitement des patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) dans le but de réduire l'hémolyse.

Soliris a été étudié lors d'essais cliniques sur des patients dont l'historique contenait au moins une transfusion au cours des deux dernières années (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Gériatrie : aucune donnée n'est disponible.

Pédiatrie : aucune donnée n'est disponible.

Restrictions de distribution :

Soliris doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients traités au Soliris ont une susceptibilité accrue aux infections par des organismes encapsulés.

Ne commencez pas un traitement au Soliris chez les patients :

- qui présentent des infections sérieuses non résorbées, telles la *Neisseria meningitidis*;
- qui ne sont pas vaccinés contre la *Neisseria meningitidis*;
- qui sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient contenu dans la formulation ou le composé du récipient.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVERTISSEMENT : INFECTIONS À MÉNINGOCOQUES SÉRIEUSES

Soliris augmente les risques d'infections à méningocoques.

- **Tous les patients doivent avoir reçu un vaccin méningococcique au moins deux semaines avant l'administration de leur première dose de Soliris; la revaccination doit être conforme aux directives médicales actuelles pour ce qui est de l'utilisation du vaccin.**
- **Tous les patients doivent être suivis afin de pouvoir dépister rapidement les premiers signes d'infections à méningocoques; on doit les examiner immédiatement si on soupçonne l'infection et les traiter aux antibiotiques si nécessaire.**
- **La vaccination ne peut prévenir toutes les infections à méningocoques.**

Infections à méningocoques :

L'utilisation de Soliris augmente la sensibilité du patient à de sérieuses infections à méningocoques (septicémie et/ou méningite). Tous les patients qui ne peuvent faire la preuve d'une vaccination antiméningococcique antérieure doivent recevoir un vaccin antiméningococcique au moins deux semaines avant l'administration de leur première dose de Soliris. Tous les patients doivent être surveillés et revaccinés en conformité avec les directives médicales actuelles sur l'utilisation du vaccin. Les vaccins antiméningococciques quadrivalents conjugués contre les sérotypes A, C, Y et W135 sont fortement recommandés, si disponibles.

La vaccination ne peut prévenir toutes les infections à méningocoques. Tous les patients doivent être suivis afin de pouvoir identifier rapidement les premiers signes d'infections à méningocoques; on doit les examiner et les traiter immédiatement si on soupçonne l'infection. On doit informer les patients de ces signes et de ces symptômes, et des mesures à prendre pour demander immédiatement des soins médicaux. On a répertorié trois cas d'infections à méningocoques **sérieuses** chez les patients traités au Soliris lors d'essais cliniques : deux cas chez des patients vaccinés souffrant d'HPN et un cas chez un patient non vacciné souffrant d'une glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique.

Autres infections générales :

Soliris bloque le complément terminal; par conséquent, les patients sont plus sensibles aux infections, particulièrement par des bactéries encapsulées telles que l'**Haemophilus influenza** et le **Streptococcus pneumoniae**. **La vaccination des patients contre ces organismes n'a pas été évaluée lors d'essais cliniques.** Soyez prudent lorsque vous administrez Soliris à des patients qui présentent une infection générale.

Les infections sérieuses, les agents infectieux et les traitements subséquents de ces infections devraient être documentés pour tous les patients traités avec Soliris.

Général :

Comme pour tout produit protéinique, l'administration de Soliris peut entraîner des réactions à la perfusion, y compris l'anaphylaxie ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Lors d'essais cliniques, aucun patient atteint d'HPN n'a souffert d'une réaction à la perfusion qui a nécessité l'abandon du Soliris. L'administration de Soliris doit être interrompue chez tous les patients qui présentent une réaction grave à la perfusion; un traitement médical approprié doit ensuite être administré.

Surveillance après l'abandon de Soliris

Étant donné que le traitement au Soliris augmente le nombre de globules HPN (p. ex., dans l'étude C04-001 à double insu et comparative avec placebo, la proportion de globules rouges HPN chez les patients traités au Soliris a augmenté selon une médiane de 28 % par rapport à la valeur de référence [étendue de -25 % à 69 %]), le risque d'hémolyse grave est plus élevé chez les patients qui abandonnent le traitement au Soliris. On identifie l'hémolyse grave par des

niveaux de sérum LDH plus importants que ceux qui précèdent le traitement, ou par l'une des observations suivantes : une diminution absolue de la taille du clone HPN supérieure à 25 % (en l'absence de dilution en raison de la transfusion) en une semaine ou moins, un niveau d'hémoglobine inférieur à 5 gm/dL ou une diminution du niveau supérieure à 4 gm/dL en une semaine ou moins, une angine, un changement dans l'état mental, une augmentation de 50 % du niveau de créatinine sérique, ou une thrombose. Il est important de surveiller tous les patients qui abandonnent le Soliris pendant au moins 8 semaines pour prévenir une hémolyse grave ou toute autre réaction.

Si un épisode hémolytique grave survient après l'abandon de Soliris, il faut considérer les traitements ou les procédures suivantes : transfusion sanguine (concentré de globules rouges), ou une transfusion d'échange si les globules rouges HPN représentent plus de 50 % de tous les globules rouges sur le plan de la cytométrie de flux, anticoagulothérapie, administration de corticostéroïdes, ou rétablissement de Soliris (cela n'a pas été testé lors d'essais cliniques).

Lors d'études cliniques, 16 des 196 patients atteints d'HPN ont abandonné le traitement au Soliris. Les patients ont été suivis afin de s'assurer que l'hémolyse n'empirait pas; aucun cas d'hémolyse grave n'a été observé.

Prévention et gestion de la thrombose

Lors d'études cliniques avec des patients atteints d'HPN, on a remarqué moins d'événements thrombotiques pendant le traitement au Soliris que durant la même période de temps qui a précédé le traitement (voir **Tableau 11**). Les effets d'un retrait d'une thérapie anticoagulante durant le traitement au Soliris n'ont pas été établis. Par conséquent, le traitement au Soliris ne devrait pas modifier la gestion des anticoagulants.

Examens de laboratoire

Les niveaux de sérum LDH augmentent durant l'hémolyse et peuvent permettre de contrôler les effets de Soliris, y compris la réponse à l'abandon du traitement. Les patients atteints d'HPN qui reçoivent un traitement au Soliris doivent être suivis pour prévenir l'hémolyse intravasculaire; leurs niveaux de LDH doivent être mesurés et un ajustement de dose peut être requis à l'intérieur du schéma posologique de 14 ± 2 jours recommandé durant la phase d'entretien (jusqu'à tous les 12 jours). Lors d'études cliniques, six patients ont présenté une réduction des niveaux de sérum LDH, mais seulement après une diminution de l'intervalle posologique de 14 jours à 12 jours. On a constaté une réduction des niveaux de sérum LDH chez tous les autres patients dans l'intervalle posologique de 14 jours (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Lors de deux études sur des patients souffrant d'HPN (C04-001 et C04-002), la valeur de LDH a rapidement diminué. Ces réductions se sont poursuivies durant toute la période de traitement au Soliris. Une réduction du niveau de LDH par rapport à la valeur de référence peut être utilisée pour évaluer la réponse thérapeutique.

Tableau 1 : Les valeurs de LDH chez les patients traités au Soliris au cours des 26 premières semaines

	Niveau de LDH* moyen (écart type)	
Semaine d'étude	C04-001 (N = 43)	C04-002 (N = 97)
Valeur de référence	2200 (157,7)	2201 (104,9)
Semaine 1	700 (59,2)	688 (40,6)
Semaine 2	393 (28,1)	406 (24,9)
Semaine 4	292 (25,8)	301 (15,5)
Semaine 12	413 (142,7)	408 (57,6)
Semaine 26	327 (67,6)	346 (33,2)

* Étendue de référence de la LDH : 103-223 U/L

Immunisation

Avant de commencer un traitement au Soliris, il est recommandé que les patients atteints d'HPN reçoivent des immunisations en conformité avec les directives actuelles en matière d'immunisation. De plus, tous les patients doivent recevoir un vaccin antiméningococcique au moins deux semaines avant la première administration de Soliris. Si disponibles, des vaccins tétravalents conjugués sont recommandés (voir **Mises en garde et précautions**).

Carcinogenèse et mutagenèse

Des études de carcinogenèse et de mutagenèse n'ont pas été effectuées. Aucune donnée probante n'a montré que l'utilisation de Soliris est associée à la carcinogenèse (voir **Toxicologie**).

Cardiovasculaire

On n'a constaté aucun effet indésirable cardiovasculaire grave.

Dépendance et tolérance

Aucune preuve n'indique que l'utilisation de Soliris est liée à des problèmes de consommation de drogues ou de dépendance.

Oreille/Nez/Gorge

Il n'y a aucun effet indésirable grave lié aux oreilles, au nez ou à la gorge.

Endocrine et métabolisme

On n'a constaté aucun effet indésirable endocrinien ou métabolique grave.

Gastro-intestinal

On n'a rapporté que de rares épisodes de douleur abdominale grave.

Génito-urinaire

On n'a constaté aucun effet indésirable génito-urinaire grave.

Hématologie

L'innocuité et l'efficacité de Soliris n'ont pas été établies chez les patients qui souffrent de maladies hématologiques sous-jacentes (p.ex., l'anémie hémolytique, la drépanocytose, la thalassémie, la porphyrie). Lors d'essais cliniques, l'analyse par l'historique d'insuffisance de la moelle osseuse a démontré que l'eculizumab était efficace pour réduire le fardeau de l'hémolyse (tel que mesuré par l'indicateur d'hémolyse LDH AUC); il réduisait aussi les exigences de transfusion chez les sujets qui souffraient d'HPN et possédaient un historique d'insuffisance de la moelle osseuse (p.ex., l'anémie aplastique, la myélodysplasie).

Hépatique/biliaire/pancréatique

On n'a constaté aucune dysfonction hépatique grave liée au traitement par Soliris. L'innocuité et l'efficacité de Soliris n'ont pas été établies chez les patients atteints de maladies hépatiques.

Système immunitaire

De rares réponses de titres d'anticorps faibles ont été rapportées chez des patients traités au Soliris dans toutes les études sur l'HPN ou sur une autre maladie, avec une fréquence (3,4 %) similaire à celle du groupe placebo (4,8 %). Aucun patient n'a développé des anticorps neutralisants à la suite d'un traitement au Soliris; on n'a observé aucune corrélation entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les événements indésirables. **Soliris bloque le complément terminal. Par conséquent, les patients peuvent développer une sensibilité accrue à la *Neisseria meningitis* (voir l'encadré Mises en garde : infections à méningocoques graves ci-dessus).**

Neurologique

Des maux de tête transitoires graves ont été rapportés.

Ophtalmologique

On n'a observé aucun événement indésirable ophtalmologique grave.

Considérations péri-opératoires

Il n'existe aucune donnée sur la continuation ou l'abandon de Soliris, ou sur l'ajustement de la dose pour des considérations péri-opératoires.

Psychiatrique

On n'a constaté aucun événement indésirable psychiatrique grave.

Rénal

Il n'y avait aucune preuve substantielle de déficience rénale grave liée au traitement par Soliris. L'innocuité et l'efficacité de Soliris n'ont pas été établies chez les patients qui souffrent de maladies rénales.

Respiratoire

On n'a observé aucun événement indésirable respiratoire grave.

Sensibilité et résistance

Comme pour toute perfusion avec des agents biologiques, il existe un risque de réactions à la perfusion et d'anaphylaxie.

Fonction sexuelle et reproduction

L'innocuité de Soliris durant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été établie. Voir la section « **Femmes enceintes** » ci-dessous.

Peau

On n'a constaté aucun événement indésirable grave concernant la peau (photosensibilité, photoallergie ou phototoxicité).

Populations spéciales

Des études officielles n'ont pas été effectuées pour évaluer la pharmacocinétique de l'administration de Soliris chez les populations spéciales de patients, regroupées selon le sexe, la race, l'âge (gériatrie ou pédiatrie) ou l'état métabolique (déficience rénale ou hépatique).

Femmes enceintes :

L'HPN est une maladie grave. Les femmes enceintes atteintes d'HPN et leur fœtus présentent des taux de morbidité et de mortalité élevés durant la grossesse et au cours de la période post-partum. Il n'existe aucune étude adéquate ou bien contrôlée sur l'effet de Soliris chez les femmes enceintes. Des études sur la reproduction chez l'animal n'ont pas été effectuées avec Soliris. On s'attend à ce que Soliris, une molécule IgG recombinante (anticorps humanisé anti-C5), traverse le placenta. Soliris ne devrait pas être utilisé durant la grossesse, à moins que l'avantage potentiel ne justifie le risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Travail et accouchement :

On ne sait pas si Soliris a un effet sur la mère ou sur le fœtus durant le travail et l'accouchement.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si Soliris est sécrété dans le lait maternel. L'IgG est excrété dans le lait maternel; on peut donc s'attendre à ce que Soliris soit présent dans le lait maternel. Toutefois, des données publiées suggèrent que les anticorps du lait maternel ne pénètrent pas en quantité importante dans la circulation néonatale et infantile. On devrait faire preuve de prudence lorsqu'on administre Soliris à une femme qui allaite. Les risques inconnus pour les nourrissons associés à une exposition systémique limitée ou gastro-intestinale au Soliris doivent être évalués à la lumière des bienfaits connus de l'allaitement.

Patients pédiatriques (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du traitement au Solaris chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Patients gériatriques (> 65 ans) :

Lors d'étude sur l'HPN, 15 patients de 65 ans ou plus ont été traités au Soliris. Bien qu'on n'ait pas observé de différences apparentes liées à l'âge durant ces études, le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus n'est pas assez élevé pour déterminer si leur réponse est différente de celle des patients plus jeunes.

Surveillance et tests de laboratoire

Les patients atteints d'HPN qui reçoivent un traitement au Soliris doivent être suivis pour prévenir l'hémolyse intravasculaire; leurs niveaux de LDH doivent être mesurés et un ajustement de dose peut être requis à l'intérieur du schéma posologique de 14 ± 2 jours recommandé durant la phase d'entretien (jusqu'à tous les 12 jours).¹

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

L'utilisation de Soliris chez les patients atteints d'HPN a été étudiée lors de trois études cliniques qui regroupaient 195 patients suivant un traitement à l'eculizumab et la majorité de ces patients était admise dans l'étude de prolongation E05-001. Il y avait une étude de base (C04-001) comparant le groupe ayant suivi le traitement à l'eculizumab avec le groupe placebo. Les infections à méningocoques sont parmi les effets indésirables les plus importants dont ont souffert les patients qui ont reçu un traitement au Soliris. Lors d'études cliniques sur l'HPN, deux patients ont souffert d'une sepsie à méningocoques grave. Les deux patients avaient préalablement reçu un vaccin antiméningococcique. Lors d'études cliniques sur des patients qui ne souffraient pas d'HPN, on a diagnostiqué une méningite à méningocoques et une septicémie chez un patient qui n'avait pas été vacciné (voir **Mises en garde et précautions**).

Les maux de tête, la rhinopharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures, la nausée, la diarrhée et l'arthralgie sont les effets indésirables les plus souvent rapportés peu importe la cause, chacun d'entre eux touchant au moins 20 % des patients, ainsi que la pyrexie, la myalgie, la fatigue et l'herpès, chacun des effets apparaissant chez $\geq 5/100$ patients.

Des effets indésirables observés à des taux d'incidence très réguliers ($> 10\%$) ou réguliers (de $> 1\%$ à $< 10\%$) avec l'eculizumab chez un total de 140 patients dans les études C04-001 et C04-002 sont classés selon catégorie d'organes et la fin de préférence dans les tableaux 2, 3 et 4. Les effets indésirables se manifestaient principalement de légers à modérés en termes de sévérité. L'incidence des effets non réguliers ou rares ne peut pas être précisément évaluée étant donné l'exposition limitée des patients (195 patients souffrant de l'HPN); voir aussi : **Effets indésirables rares du médicament observés lors de l'essai clinique ($< 1\%$)**.

Des données d'innocuité de soutien ont été obtenues lors de 11 études cliniques qui regroupaient 716 patients exposés à l'eculizumab, dans six populations touchées par une maladie autre que l'HPN. Un patient non vacciné dans une étude sur la glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique a souffert d'une méningite à méningocoques grave et d'une septicémie. Lors d'études à double insu et comparatives avec placebo sur des patients atteints de maladies autres

que l'HPN (N = 526 patients ont reçu le Soliris; N = 221 patients ont reçu le placebo), les effets indésirables associés au Soliris à une incidence de 2 % ou plus par rapport à l'incidence rapportée par le placebo étaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures, éruption cutanée et lésion.

Effets indésirables du médicament observés lors de l'essai clinique

Les essais cliniques se tiennent dans des conditions très spécifiques. Les réactions indésirables observées dans ces cas n'indiquent pas nécessairement les taux observés en pratique. En outre, il ne faut pas les comparer aux taux obtenus dans d'autres essais cliniques relatifs à des médicaments différents. Les informations à propos des réactions indésirables attribuables au médicament sont utiles pour identifier les événements indésirables attribuables au médicament et pour obtenir les taux approximatifs.

Lors d'un essai de phase III, randomisé, à double insu sur l'HPN (C04-001), 43 patients ont reçu Soliris alors que 44 autres ont reçu un placebo. La durée du traitement était de 6 mois dans les deux groupes de traitement. Les effets indésirables liés au médicament observés chez plus de deux patients traités au Soliris sont résumés dans le **Tableau 2**. Les maux de tête et la fatigue étaient les plus fréquents d'entre eux. La plupart des maux de tête étaient légers et se sont estompés après la phase d'administration initiale de Soliris; ils se sont complètement résorbés dans les 24 à 48 heures après la perfusion de Soliris.

Des maux de tête ont été observés chez 44,2 % (19/43 patients) des patients ayant suivi un traitement au Soliris et chez 27,3 % (12/44 patients) des patients traités au placebo; ces maux de tête étaient légers à modérés excepté un patient dans le groupe Soliris et un autre dans le groupe placebo. Dans la plupart des cas, les maux de tête n'ont pas perduré après la phase d'administration initiale de Soliris. De plus, l'incidence des effets indésirables suivants a augmenté de 5 % ou plus avec l'administration de Soliris par rapport au placebo : rhinopharyngite (25,0 %), nausée (17,1 %), pyrexie (14,3 %), myalgie (7,9 %), fatigue (7,9 %) et herpès (5,7 %).

Parmi les 193 patients souffrant de l'HPN et ayant suivi un traitement au Soliris dans l'étude clinique à volet unique (C04-002) ou l'étude de suivi, les effets indésirables étaient similaires à ceux rapportés dans l'étude clinique comparative avec placebo. Au cours de ces études, des effets indésirables graves se sont manifestés chez 16 % des patients. Parmi les effets indésirables graves, l'infection virale (2 %), le mal de tête (2 %), l'anémie (2 %) et la pyrexie (2 %) étaient les plus fréquents.

Au cours des études comportant l'HPN, il n'a pas été observé d'incidence élevée d'infections avec Soliris comparé au placebo, qu'il s'agisse d'infections sérieuses, sévères ou multiples.

Les taux généraux d'effets indésirables graves (EIG) étaient similaires entre les patients ayant suivi un traitement au Soliris (16,4 %) comparativement au placebo (20,5 %) dans les études combinées C04-001 et C04-002 de phase 3 comportant l'HPN.

Un total de 28 événements indésirables graves attribuables au médicament ont été rapportés par 20 (10,3 %) des 195 patients atteints d'HPN qui ont participé aux essais cliniques (C02-001, C04-001, C04-002, et E05-001). Les événements indésirables graves les plus courants étaient la pyrexie (5), les maux de tête (3), les chocs septiques (2) et les infections virales (2). Le seul EIG observé chez plus d'un patient considéré comme associé à l'administration de Soliris était la pyrexie (1,4 %). Parmi les effets graves apparus chez plus d'un patient figuraient l'anémie (2,9 %), la pyrexie (2,1 %), la céphalée (1,4 %), l'hémolyse (1,4 %) et le déplacement du disque intervertébral (1,4 %).

Lors des études sur l'HPN, 2 patients sont décédés à la suite d'événements indésirables. Les causes de mortalité étaient la leucémie myéломonocytaire chronique et l'herniation cérébrale. Lors d'études ne portant pas sur l'HPN, 3 patients sont décédés, dont 2 patients traités à l'eculizumab (complications postcholécystectomie et électrocution) et un patient qui avait reçu le placebo (embolie pulmonaire). Aucun décès n'est lié au traitement.

Dans l'étude C04-001, un seul effet indésirable observé a conduit à l'interruption de l'essai sur Soliris étant donné que la patiente était enceinte. Aucun autre effet indésirable observé n'a conduit à l'interruption de l'étude dans le groupe Soliris ou placebo. Dans l'étude C04-002 HPN, un patient a interrompu sa participation à l'étude à cause d'un effet indésirable mortel appelé engagement cérébral qui a été considéré comme non relié au médicament à l'étude.

Tableau 2 : Effets indésirables* rapportés chez deux patients ou plus lors de l'étude C04-001

	C04-001	
	Soliris (N = 43)	Placebo (N = 44)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
NAUSÉE	2 (4,7 %)	1 (2,3 %)
DOULEUR ABDOMINALE	2 (4,7 %)	1 (2,3 %)
GÉNÉRAL		
FATIGUE	3 (7,0 %)	0 (0,0 %)
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES	2 (4,7 %)	0 (0,0 %)
HERPÈS BUCCAL	2 (4,7 %)	0 (0,0 %)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
MAL DE TÊTE	15 (34,9 %)	2 (4,5 %)
TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ		
SÉCHERESSE DE LA PEAU	2 (4,7 %)	0 (0,0 %)

*Les événements indésirables liés au médicament qui sont apparus à une fréquence plus élevée (un patient ou plus) chez les patients traités au Soliris que chez ceux qui ont reçu le placebo.

Le **Tableau 3** résume les effets indésirables qu'on a observés chez les patients traités au Soliris lors de l'étude C04-001, de l'étude C04-002, et chez tous les autres patients traités au Soliris lors des essais cliniques (C02-001, C04-001, C04-002, et E05-001). On pourrait qualifier leur gravité de légère à moyenne. Les différences entre l'étude C04-001, l'étude C04-002 et l'ensemble de l'expérience sur Soliris étaient minimales. Le mal de tête était l'événement indésirable lié au médicament le plus souvent observé; tous les autres événements ont été rapportés à une fréquence de 6,7 % ou moins.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez deux patients ou plus lors des études cliniques sur Soliris

	C04-001 (N = 43)	C04-002 (N = 97)	Nombre total de patients traités au Soliris (N = 195)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX			
NAUSÉE	2 (4,7 %)	7 (7,2 %)	12 (6,2 %)
VOMISSEMENTS	1 (2,3 %)	4 (4,1 %)	8 (4,1 %)
DIARRHÉE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	6 (3,1 %)
CONSTIPATION	0 (0,0 %)	3 (3,1 %)	5 (2,6 %)
DOULEUR ABDOMINALE	2 (4,7 %)	2 (2,1 %)	4 (2,1 %)
DYSPEPSIE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	2 (1,0 %)
TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION			
PYREXIE	1 (2,3 %)	6 (6,2 %)	12 (6,2 %)
FATIGUE	3 (7,0 %)	3 (3,1 %)	9 (4,6 %)
FRISONS	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (1,5 %)
INFECTIONS ET INFESTATIONS			
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES	2 (4,7 %)	2 (2,1 %)	4 (2,1 %)
INFECTION URINAIRE	0 (0,0 %)	3 (3,1 %)	4 (2,1 %)
NASOPHARYNGITE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)
HERPÈS BUCCAL	2 (4,7 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)
INFECTION VIRALE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF			
MYALGIE	0 (0,0 %)	4 (4,1 %)	7 (3,6 %)
ARTHRALGIE	0 (0,0 %)	4 (4,1 %)	6 (3,1 %)
DOULEUR AUX EXTRÉMITÉS	1 (2,3 %)	2 (2,1 %)	6 (3,1 %)
DOULEUR AU COU	1 (2,3 %)	2 (2,1 %)	3 (1,5 %)

	C04-001 (N = 43)	C04-002 (N = 97)	Nombre total de patients traités au Soliris (N = 195)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX			
MAL DE TÊTE	15 (34,9 %)	42 (43,3 %)	71 (36,4 %)
ÉTOURDISSEMENT	0 (0,0 %)	8 (8,2 %)	13 (6,7 %)
DYSGUEUSIE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)
MIGRAINE	Non indiqué	Non indiqué	5 (2,6 %)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX			
TOUX	1 (2,3 %)	0 (0,0 %)	5 (2,6 %)
DOULEUR PHARYNGOLARYNGÉE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)
TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ			
PRURIT	1 (2,3 %)	3 (3,1 %)	8 (4,1 %)
ALOPÉCIE	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	3 (1,5 %)

Les événements indésirables de toutes les causes (liés ou non au médicament) sont résumés dans le **Tableau 4** pour les 195 patients qui ont participé aux essais sur l'HPN (C02-001, C04-001, C04-002, et E05-001).

Tableau 4 : Les événements indésirables observés dans 5 % ou plus des patients atteints d'HPN dans toutes les études cliniques peu importe la cause

	Nbre (%) de patients (N = 195)
TROUBLES GASTRO- INTESTINAUX	
NAUSÉE	49 (25,1)
DIARRHÉE	43 (22,1)
VOMISSEMENTS	32 (16,4)
DOULEUR ABDOMINALE	25 (12,8)
CONSTIPATION	23 (11,8)
DOULEURS DU HAUT DE L'ABDOMEN	16 (8,2)
DYSPEPSIE	10 (5,1)
GÉNÉRALITÉS	
PYREXIE	33 (16,9)
MALADIE DE TYPE INFLUENZA	22 (11,3)
FATIGUE	19 (9,7)
ŒDÈME PÉRIPHÉRIQUE	12 (6,2)
DOULEUR THORACIQUE	12 (6,2)
INFECTIONS ET INFESTATIONS	
INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES	60 (30,80)
RHINOPHARYNGITE	82 (42,1)
INFECTIONS VIRALES	22 (11,3)
INFECTION URINAIRE	22 (11,3)
HERPÈS BUCCAL	15 (7,7)
INFLUENZA	14 (7,2)
SINUSITE	12 (6,2)
INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES	12 (6,2)
RHINITE	11 (5,6)
BRONCHITE	10 (5,1)
LÉSION TRAUMATIQUE ET EMPOISONNEMENT	
CONTUSION	22 (11,3)
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF	
DOULEUR AU DOS	39 (20)
ARTHRALGIE	31 (15,9)
DOULEUR AUX EXTRÉMITÉS	28 (14,4)
MYALGIE	21 (10,8)

	Nbre (%) de patients (N = 195)
SPASME MUSCULAIRE	14 (7,2)
DOULEUR MUSCULOSQUELETTIQUE	12 (6,2)
DOULEUR AU COU	10 (5,1)
GONFLEMENT ARTICULAIRE	10 (5,1)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	
CÉPHALÉE	100 (51,3)
ÉTOURDISSEMENTS	30 (15,4)
TROUBLES PSYCHIQUES	
INSOMNIE	23 (11,8)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX	
TOUX	31 (15,9)
DOULEUR PHARYNGOLARYNGÉE	28 (14,4)
ÉPISTAXIS	19 (9,7)
DYSPNÉE	12 (6,2)
CONGESTION NASALE	10 (5,1)
TROUBLES DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS CUTANÉ	
PRURIT	15 (7,7)
ÉRUPTION CUTANÉE	13 (6,7)
TROUBLES VASCULAIRES	
HÉMATOME	11 (5,6)

Effets indésirables occasionnels du médicament observés lors d'essais cliniques (<1 %)

Les effets indésirables suivants ont été observés chez deux patients ou moins lors des essais cliniques sur Solaris (195 patients atteints d'HPN). Ces réactions sont présentées par catégorie de fréquence : les effets fréquents sont ceux qui sont rapportés chez deux patients (1 %), les effets occasionnels sont ceux qui apparaissent chez un patient (< 1 %).

Troubles sanguins et du système lymphatique : fréquent : thrombocytopénie; occasionnel : coagulopathie

Troubles cardiaques : occasionnel : palpitations

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : occasionnel : acouphène, vertige

Troubles endocriniens : occasionnel : maladie de Basedow

Troubles oculaires : occasionnel : irritation conjonctivale, vision embrouillée

Troubles gastro-intestinaux : occasionnel : distension abdominale, reflux gastro-œsophagien pathologique, douleur gingivale, selles peu fréquentes

Troubles généraux et affections au point d'administration : fréquent : malaise thoracique, réaction à la perfusion; occasionnel : œdème périphérique, malaise thoracique, œdème facial, détérioration de la santé physique, maladie de type influenza

Troubles hépatobiliaires : occasionnel : jaunisse

Troubles du système immunitaire : occasionnel : hypersensibilité

Infections et infestations : fréquent : bronchite, infection gastro-intestinale, sepsie, choc septique; occasionnel : influenza, abcès, cellulite, infection fongique, infection des gencives, hémophilose, infection des voies respiratoires inférieures, sepsie à méningocoques, infection gonococcique, sinusite

Investigation : occasionnel : augmentation du glutamate pyruvate transaminase, augmentation du sérum glutamo-oxalacétique transaminase, augmentation de la gamma glutamyl transférase

Troubles du métabolisme et de la nutrition : occasionnel : anorexie, diminution de l'appétit

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : fréquent : douleur au dos, douleur musculosquelettique; occasionnel : douleur aux os, gonflement articulaire, spasmes musculaires, trismus

Néoplasme bénin, malin ou non spécifié : occasionnel : mélanome malin, syndrome myélodysplasique

Troubles du système nerveux : fréquent : paresthésie; occasionnel : syncope

Troubles psychiatriques : fréquent : dépression; occasionnel : anxiété, insomnie, sautes d'humeur, troubles du sommeil

Troubles rénaux et urinaires : fréquent : dysurie; occasionnel : déficience rénale

Troubles mammaires et du système reproducteur : occasionnel : troubles menstruels

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : fréquent : congestion nasale, irritation de la gorge; occasionnel : rhinorrhée, épistaxis

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : fréquent : peau sèche, éruption cutanée; occasionnel : hyperhidrose, pétéchies, dépigmentation de la peau, urticaire

Troubles vasculaires : occasionnel : hématome, bouffée de chaleur, hypotension

Durant les essais cliniques, trois patientes sont devenues enceintes alors qu'elles étaient traitées avec Soliris; en conformité avec le protocole, elles ont toutes abandonné les traitements. Une des femmes a mené sa grossesse à terme et a accouché d'un bébé en santé. Des méthodes de contraception efficaces sont recommandées pour les patientes qui reçoivent un traitement actif avec Soliris; ces méthodes doivent être suivies pendant au moins deux mois après l'abandon du traitement.

Résultats anormaux en matière d'hématologie et de chimie clinique

Les anomalies de laboratoire CTC de catégories 3 et 4 ont été classifiées pour les patients atteints d'HPN qui présentaient des valeurs normales par rapport aux valeurs de référence. Des anomalies de laboratoire ont été observées chez 0 % (créatinine) à 15,6 % (bilirubine directe) des patients traités au Soliris; elles sont survenues à des fréquences similaires ou légèrement inférieures chez les patients qui ont reçu le placebo.

Tableau 5 : Anomalies de laboratoire CTC de catégories 3 et 4 lors d'études cliniques sur Solaris chez des patients atteints d'HPN

	Pourcentage de patients*	
	Soliris (N = 195)	Placebo (N = 44)
Neutropénie	14,8	3,8
Thrombocytopénie	0,8	6,4
ALT élevé	1,1	2,5
AST élevé	11,1	S.O.**
Bilirubine directe élevée	15,6	8,3
Bilirubine totale élevée	3,6	0
BUN élevé	5,5	0
Créatinine élevée	0	0

- * Les pires valeurs dans le cadre de l'étude chez les patients qui présentent des valeurs de référence normales.
Catégories CTC : neutropénie (catégorie 3 $\geq 0,5-1,0 \times 10^9/L$, catégorie 4 $< 0,5 \times 10^9/L$); thrombocytopénie (catégorie 3 $\geq 10-50 \times 10^9/L$, catégorie 4 $< 10 \times 10^9/L$); AST et ALT élevés (catégorie 3 $> 3-10 \times \text{LSN}$, catégorie 4 $> 10 \times \text{LSN}$); bilirubine élevée (catégorie 3 $> 3-10 \times \text{LSN}$, catégorie 4 $> 10 \times \text{LSN}$); BUN élevé; créatinine élevée (catégorie 3 $> 3-6 \times \text{LSN}$, catégorie 4 $> 6 \times \text{LSN}$)
- ** Tous les patients qui ont reçu le placebo présentaient un AST élevé par rapport à la valeur de référence.

Des titres d'anticorps humains faibles ont été découverts chez 3/140 (2,1 %) des patients atteints d'HPN traité au Soliris et chez 1/44 (2,3 %) des patients du groupe placebo. Ces titres d'anticorps faibles sont apparus de manière transitoire sans corrélation apparente entre le développement des anticorps et la réponse clinique (c.-à-d. réduction de l'hémolyse) ou les événements indésirables liés à Soliris; ces réponses dans le groupe placebo ont alors été considérées faussement positives.

Lors d'un essai clinique sur l'arthrite rhumatoïde avec Soliris, un patient a présenté une augmentation des titres d'anticorps anti-ADN de 1:40 à 1:80, ce qui a été considéré comme réaction indésirable au médicament. Neuf patients traités au Soliris et un patient traité au placebo possédaient des titres d'anticorps anti-ADN de $> 1:80$ à la fin des 26 semaines de traitement. La signification clinique de ces observations est inconnue.

Effets indésirables du médicament après la mise en marché

Il y a eu très peu d'études de pharmacovigilance sur Solaris. Dans l'ensemble, les données d'innocuité provenant de rapports spontanés de pharmacovigilance concordent avec le profil d'innocuité connu et observé lors d'études cliniques. Des cas rares d'infections à méningocoques graves ou mortelles ont été rapportés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Soliris. Lors d'essais cliniques, Soliris a été administré à des patients qui consommaient toujours des médicaments couramment utilisés pour traiter l'HPN, y compris des agents stimulants à l'érythropoïétine, des corticostéroïdes, des stéroïdes anabolisants, des anticoagulants et des immunosuppresseurs. On n'a pas observé une incidence accrue d'événements indésirables.

Interactions entre les médicaments

Il n'y a pas d'interactions connues entre les médicaments à ce jour.

Interactions médicament/aliments

Il n'y a pas d'interactions connues à ce jour entre le médicament et les aliments.

Interactions médicament/produits à base d'herbes médicinales

Il n'y a pas d'interactions connues à ce jour entre le médicament et les produits à base d'herbes médicinales.

Interactions médicament/analyses de laboratoire

Il n'y a pas d'interactions connues à ce jour entre le médicament et les analyses de laboratoire.

Interactions médicament/mode de vie

Il n'y a pas d'interactions connues à ce jour entre le médicament et le mode de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Posologie recommandée et rectification de la dose

Régime posologique recommandé

Le traitement au Soliris consiste en :

- 600 mg tous les 7 jours pendant les 4 premières semaines,
- 900 mg pour la cinquième dose 7 jours plus tard, puis
- 900 mg tous les 14 jours par la suite.

Soliris doit être administré à des moments précis en conformité avec le régime posologique recommandé, ou dans les deux jours qui précèdent ou qui suivent ces moments (voir **Mises en garde et précautions**).

Modifications de dose et interruptions

Un régime posologique fixe a été étudié lors d'études cliniques sur l'HPN. Il n'y a aucune recommandation de modifications au régime posologique de Soliris. En cas de dose manquée, reprenez l'horaire régulier aussitôt que possible.

Interruption : veuillez vous reporter à la section **Surveillance après l'abandon** ci-dessus.

Administration

NE PAS ADMINISTRER COMME UNE INJECTION I.V. DIRECTE OU BOLUS.

Le mélange Soliris devrait être administré par perfusion intraveineuse durant 35 minutes au moyen d'un dispositif d'alimentation par gravité, d'une pompe de type seringue ou d'une pompe de perfusion. Les solutions de mélange Soliris sont stables pendant 24 heures entre 2 et 8 °C et à la température de la pièce. Toutefois, étant donné que Soliris ne contient aucun agent de conservation, la perfusion du mélange devrait commencer aussitôt la préparation terminée.

Si des effets indésirables surviennent durant l'administration de Soliris, le médecin peut décider de ralentir la perfusion ou de l'interrompre complètement. Si la perfusion est ralentie, le temps de perfusion total ne devrait pas dépasser deux heures. Il faut surveiller le patient pendant au moins une heure après la fin de la perfusion pour détecter les signes ou les symptômes d'une réaction à la perfusion.

Recomposition :

Soliris doit être dilué dans une concentration de mélange final de 5 mg/mL en suivant les étapes ci-dessous :

- Retirez de la fiole la quantité requise de Soliris à l'aide d'une seringue stérile.
- Transférez la dose recommandée dans un sac pour perfusion intraveineuse.
- Diluez Soliris à une concentration finale de 5 mg/ml en ajoutant la quantité appropriée (volume de diluant et volume de médicament égaux) d'injection de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, d'injection de chlorure de sodium à 0,45 %, USP, d'injection de dextrose dans l'eau à 5 %, USP, ou d'injection de Ringer, USP au sac pour perfusion intraveineuse.
- Le volume de perfusion du mélange final de Soliris à 5 mg/ml est de 120 ml pour des doses de 600 mg et de 180 ml pour des doses de 900 mg. Renversez délicatement le sac pour perfusion qui contient la solution diluée de Soliris pour assurer un mélange complet du produit et du diluant. Étant donné que le produit ne contient pas d'agents de conservation, jetez tout ce qui est resté dans la fiole.
- Au moment de l'administration, le mélange devrait être à la température de la pièce (de 18 à 25 °C, de 64 à 77 °F). Le mélange ne doit pas être réchauffé au micro-ondes ou par n'importe quelle source de chaleur autre que la température de l'air ambiant. Le mélange Soliris doit être inspecté visuellement avant l'administration, et éliminé si une décoloration ou des particules sont visibles.

Tableau 6 : Recomposition

Dose	Taille de la fiole	Volume du diluant	Volume approximatif disponible	Concentration nominale par ml
600 mg	30 ml x 2	60 ml	120 ml	5 mg/ml
900 mg	30 ml x 3	90 ml	180 ml	5 mg/ml

SURDOSAGE

Soliris doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé pour minimiser les risques de surdosage important. Aucun cas de surdose n'a été rapporté durant les études cliniques.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Une mutation génétique chez les patients atteints d'HPN mène à la génération de populations de globules rouges anormales qui présentent une carence en inhibiteurs de complément terminal (connus sous le nom de globules HPN); les globules rouges HPN sont par conséquent vulnérables à la destruction persistante par le complément terminal. L'hémolyse intravasculaire subséquente est la première manifestation de maladie chez les patients atteints d'HPN. La destruction ou la perte de ces globules HPN a pour résultat une diminution de la numération sanguine (anémie), la fatigue, la difficulté à fonctionner, la douleur, une urine foncée, des essoufflements et des caillots de sang.

L'eculizumab, l'ingrédient actif de Soliris, est un anticorps monoclonal qui se fixe de façon particulière et avec une grande affinité au complément C5, inhibant son clivage aux compléments C5a et C5b et empêchant la génération du complément terminal complexe C5b-9. Soliris inhibe le complément terminal qui cause l'hémolyse intravasculaire chez les patients atteints d'HPN.

Pharmacodynamique

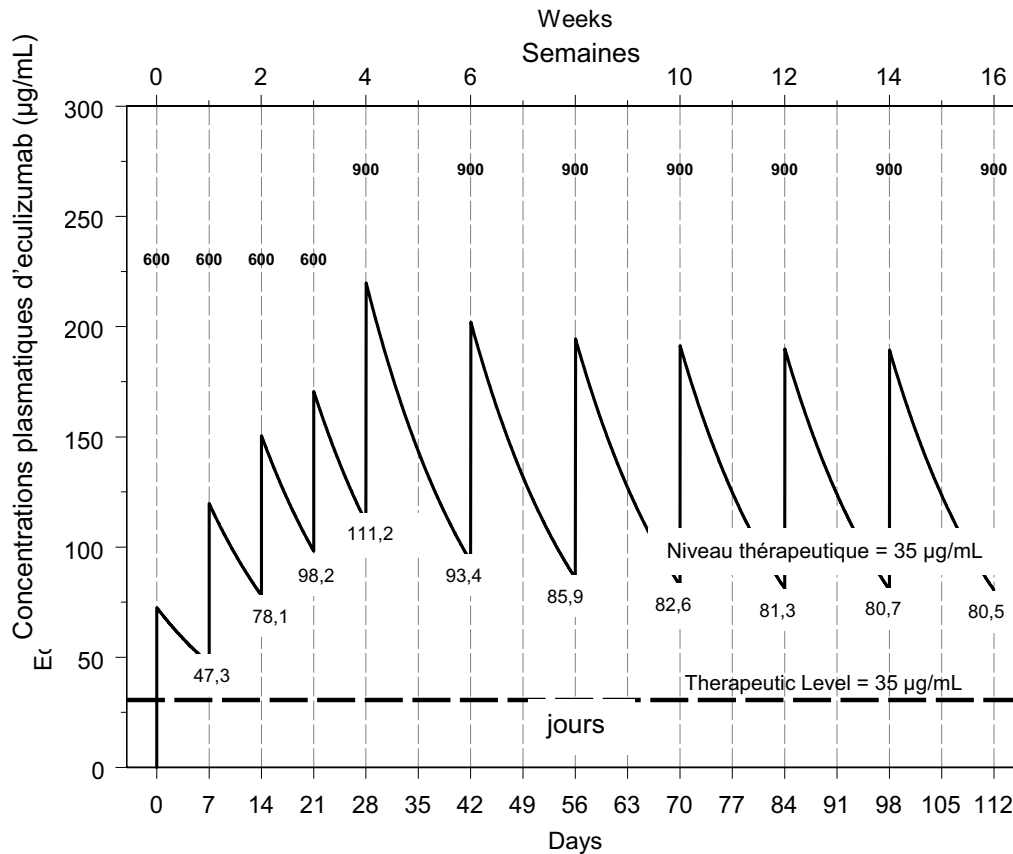
Groupe pharmacothérapeutique : immunomodulateurs, code ATC : L04AA25. Soliris est un anticorps monoclonal humanisé IgG2/4κ recombinant qui se fixe au complément humain C5 et inhibe l'activation du complément terminal. L'anticorps de Soliris contient des régions constantes humaines et des régions murines déterminant la complémentarité greffées sur les régions variables humaines des chaînes légères et lourdes. Soliris est composé de 448 chaînes lourdes d'acides aminés et de 214 chaînes légères d'acides aminés; son poids moléculaire est d'environ 148 kDa.

Soliris est produit dans un système d'expression de myélome murin (lignée cellulaire NS0) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions. Le processus de fabrication du médicament en vrac comprend aussi des étapes d'inactivation et de suppression virale spécifiques.

Pharmacocinétique

Chez 40 patients atteints d'HPN, **les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés avec un modèle à un compartiment en tant qu'une approximation de la disposition complexe des anticorps monoclonaux** après plusieurs doses. La clairance moyenne était de $0,28 \pm 0,12$ ml/h/kg; le volume de distribution moyen était de $110,3 \pm 17,9$ ml/kg; et la demi-vie d'élimination moyenne était de $11,3 \pm 3,4$ jours. Sur la base de ces approximations, la concentration stabilisée est prévue entre le 49^e et le 56^e jour de traitement avec le régime posologique proposé. L'activité pharmacodynamique est directement liée aux concentrations sériques d'eculizumab; le maintien des niveaux minimaux à 35 µg/ml ou plus a pour résultat un blocage presque complet de l'activité hémolytique chez la majorité des patients.

Figure 1 : Profil sérique pour la perfusion i.v. de Soliris estimé avec un modèle à un compartiment (paramètres PK : $V_{dist} = 110,3$ ml/kg; demi-vie = 11,3 jours, poids corporel = $75 \pm 11,8$ kg)



Les concentrations sériques minimales de Soliris ont progressivement augmenté durant la période d'induction de 5 semaines avec des doses de Soliris de 600 mg chaque semaine pendant 4 semaines, d'environ 47,3 µg/ml une semaine après la première dose à 111,2 µg/ml une semaine après la quatrième dose de 600 mg. La dernière dose d'induction de 900 mg est administrée une semaine plus tard. Les concentrations sériques minimales de Soliris ont ensuite lentement diminué à environ 80 µg/ml durant la phase d'entretien de la dose (concentrations stabilisées) avec une quantité de 900 mg de Soliris administrée toutes les deux semaines.

Lors des essais cliniques, les patients dans le quartile du poids inférieur possédaient les niveaux de concentrations sériques minimales de Soliris moyens les plus élevés. Bien que toute l'analyse des données d'innocuité par quartile de poids démontre que les patients dans le quartile de poids inférieur ne semblent pas courir un risque plus grand sur le plan de la sécurité, les résultats doivent être interprétés avec prudence. Comme pour tous les patients traités au Soliris, les patients dont le poids est faible doivent être suivis de près.

Le régime posologique recommandé de Soliris a été conçu pour maintenir les concentrations seuil de Soliris dans le plasma à une valeur à peu près supérieure à 35 µg/mL pour inhiber l'activation du complément terminal chez les patients traités.

Absorption, distribution, métabolisme et élimination : aucune étude humaine n'a été effectuée sur Soliris pour évaluer ces fonctions chez l'humain.

Absorption : Soliris est administré par voie intraveineuse; par conséquent, on présume que la biodisponibilité de l'eculizumab est de 100 % avec une absorption immédiate dans l'espace vasculaire.

Distribution : Soliris est un anticorps humanisé qui devrait avoir une distribution similaire à celle des anticorps humains naturels, principalement limités à l'espace vasculaire.

Métabolisme : les anticorps humains sont soumis à une digestion endocytotique dans les cellules du système réticuloendothélial. L'eculizumab ne contient que des acides aminés naturels; il ne contient aucun métabolite actif connu. Les anticorps humains sont principalement catabolisés par des enzymes lysosomiales en petits peptides et en acides aminés.

Élimination : aucune étude spécifique n'a été effectuée pour évaluer les routes hépatiques, rénales, pulmonaires ou gastro-intestinales d'excrétion ou d'élimination de Soliris. Dans les reins normaux, les anticorps ne sont pas excrétés et sont exclus de la filtration en raison de leur taille.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les fioles de Soliris doivent être conservées dans leurs cartons originaux jusqu'au moment de leur utilisation, à des températures entre 2 et 8 °C; on doit aussi les protéger de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption inscrite sur le carton. Se reporter à **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** : voir **Recomposition** en guise d'information sur la stabilité et le stockage des solutions diluées de Soliris.

NE PAS CONGELER. NE PAS SECOUER.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Soliris est une solution stérile, claire, incolore, sans agent de conservation de 10 mg/ml destinée à la perfusion intraveineuse (i.v.) et offerte dans des fioles de 30 ml à usage unique. Le produit est formulé à un pH de 7,0 et chaque fiole contient 300 mg d'eculizumab, 13,8 mg de phosphate monobasique de sodium, 53,4 mg d'hydrogénophosphate de disodium, 263,1 mg de chlorure de sodium, 6,6 mg de polysorbate 80 (origine végétale) et de l'eau pour l'injection, USP.

Soliris est offert dans des fioles de 300 mg à usage unique contenant chacune 30 ml de 10 mg/ml d'une solution d'eculizumab stérile et sans agent de conservation. Chaque carton contient une fiole.

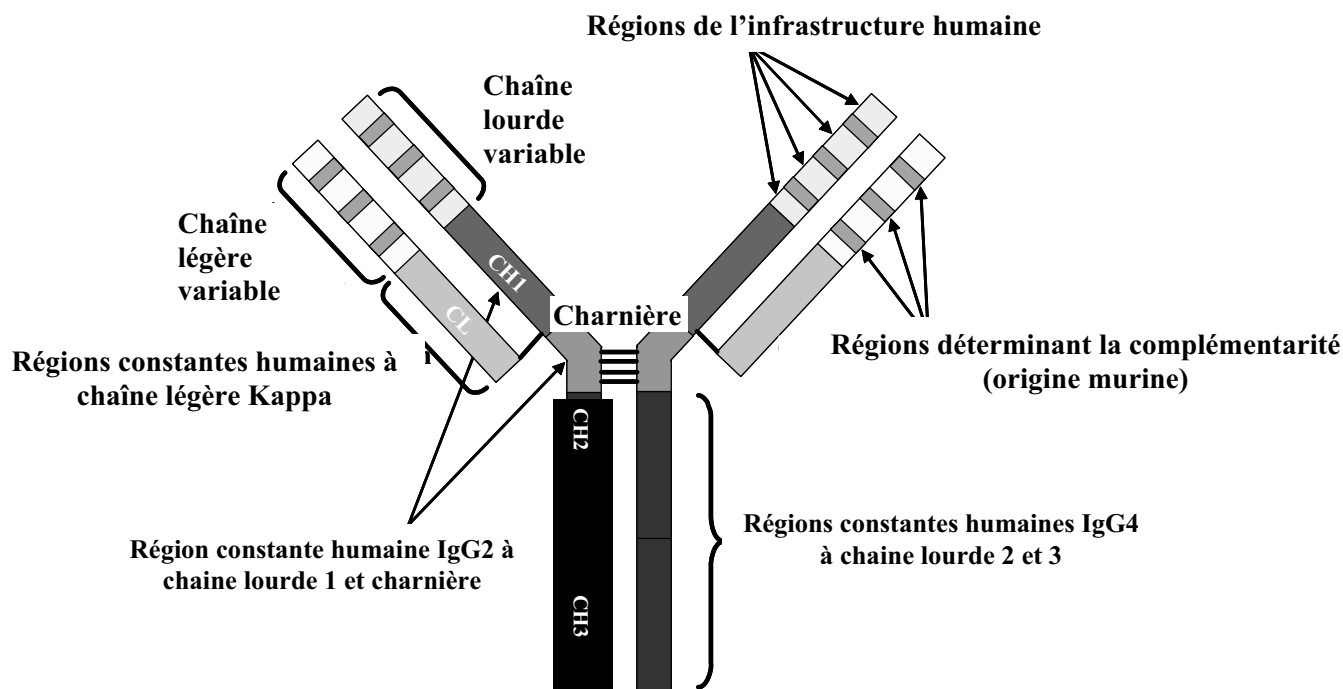
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom exact : **eculizumab**

Formule développée :



Caractéristiques du produit

Soliris est une préparation d'eculizumab qui consiste en un anticorps monoclonal humanisé IgG2/4κ recombinant qui se fixe au complément humain C5 et inhibe l'activation du complément terminal. L'eculizumab contient des régions constantes humaines et des régions murines déterminant la complémentarité greffées sur les régions variables humaines des chaînes légères et lourdes. L'eculizumab est composé de 448 chaînes lourdes d'acides aminés et de 214 chaînes légères d'acides aminés; son poids moléculaire est d'environ 148 kDa.

L'eculizumab est produit dans un système d'expression de myélome murin (lignée cellulaire NS0) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions.

Inactivation virale

Le processus de fabrication du médicament en vrac comprend des étapes d'inactivation et de suppression virale spécifiques.

ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de Soliris chez les patients atteints d'HPN et d'hémolyse ont été évaluées lors d'une étude randomisée, à double insu, comparative avec placebo, d'une durée de 26 semaines (C04-001); des patients atteints d'HPN ont aussi été traités avec Soliris dans une étude simple de 52 semaines (C04-002) et au cours d'une étude de prolongation à long terme (E05-001). Les patients ont reçu une vaccination antiméningococcique avant de recevoir Soliris. Dans toutes les études, la dose de Soliris en tant que médicament à l'étude était de 600 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, 900 mg 7 ± 2 jours plus tard, puis 900 mg tous les 14 ± 2 jours jusqu'à la fin de l'étude. Soliris est administré par perfusion intraveineuse pendant une période de 25 à 45 minutes.

Pour l'étude C04-001 (TRIUMPH), les patients atteints d'HPN ayant reçu au moins 4 transfusions au cours des 12 mois précédents, une confirmation de cytométrie de flux d'au moins 10 % de globules HPN et une numération plaquettaire d'au moins 100 000/ μ L ont été affectés aux groupes Soliris (n = 43) ou placebo (n = 44). Avant la randomisation, tous les patients ont subi une période d'observation initiale pour confirmer leur besoin de transfusion de globules rouges et pour déterminer la concentration d'hémoglobine (la « valeur de consigne ») qui définirait les résultats de transfusion et de stabilisation de l'hémoglobine pour chaque patient. La valeur de consigne de l'hémoglobine était inférieure ou égale à 9 g/dL chez les patients présentant des symptômes et inférieure ou égale à 7 g/dL chez les patients qui ne présentaient pas de symptômes. Les principaux résultats en matière d'efficacité étaient la stabilisation de l'hémoglobine (les patients qui ont maintenu une concentration d'hémoglobine au-dessus de la valeur de consigne de l'hémoglobine et qui ont réussi à éviter toute transfusion de globules rouges durant la période complète de 26 semaines) et les exigences de transfusion sanguine. La fatigue et la qualité de vie sur le plan de la santé étaient des résultats secondaires pertinents. L'hémolyse était surveillée principalement par la mesure des niveaux de sérum LDH, et la proportion de globules rouges HPN était surveillée par la cytométrie de flux. Les patients qui ont reçu des anticoagulants et des corticostéroïdes systémiques à la valeur de référence ont continué à prendre ces médicaments. Les caractéristiques principales des valeurs de référence ont été équilibrées (voir le **Tableau 7**). Pour l'étude non contrôlée C04-002 (SHEPHERD), les patients atteints d'HPN qui ont reçu au moins une transfusion dans les 24 mois précédents et au moins 30 000 plaquettes/ μ L ont été traités au Soliris pendant une période de 52 semaines. Les médicaments concomitants comprenaient des agents antithrombotiques pour 63 % des patients et des corticostéroïdes systémiques pour 40 % des patients. Les caractéristiques des valeurs de référence sont présentées dans le **Tableau 7**.

Tableau 7 : Démographie et caractéristiques des patients dans les études C04-001 et C04-002

Paramètre	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Âge moyen (écart type) Étendue	38,4 (13,4) (18,0; 78,0)	42,1 (15,5) (20,0; 85,0)	41,1 (14,4) (18,0; 78,0)
Sexe — Femme (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Historique d'anémie aplastique ou MDS* (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulants concomitants (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Stéroïdes concomitants / traitements immunosuppresseurs (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Traitement abandonné	10	2	1
PRBC au cours des 12 mois précédents (médiane Q1,Q3) Étendue	17,0 (13,5; 25,0) (7,0; 44,0)	18,0 (12,0; 24,0) (7,0; 36,0)	8,0 (4,0; 24,0) (0,0; 66,0)
Niveau Hgb moyen (g/dl) à la valeur de consigne (écart type) Étendue	7,7 (0,75) (6,2; 9,0)	7,8 (0,79) (6,1; 8,8)	S.O.
Niveaux de LDH au prétraitement (médiane, U/L) Étendue	2 234,5 (636,0; 5 530,0)	2 032,0 (499,0; 5 962,0)	2 051,0 (537,0; 5 245,0)
Hémoglobine libre à la valeur de référence (médiane, mg/dL) étendue	46,2 (11,2; 502,0)	40,5 (7,5; 764,0)	34,9 (2,0; 317,5)

* syndromes myélodysplasiques

Dans l'étude TRIUMPH (C04-001), l'hémolyse a diminué de façon importante ($p < 0,001$) chez les patients de l'étude traités au Soliris, ce qui a eu pour résultat de réduire l'anémie. On a donc observé une stabilisation de l'hémoglobine chez un pourcentage accru de patients et un recours limité aux transfusions médianes de globules rouges comparativement aux patients du groupe placebo (voir le **Tableau 8**). Ces effets ont été observés parmi les patients dans chacune des trois strates de transfusion de globules rouges pré-études (de 4 à 14 unités; de 15 à 25 unités; > 25 unités), avec l'exception de la stabilisation non statistiquement importante du niveau d'hémoglobine chez les patients qui nécessitaient initialement > 25 unités; cependant, ceci devrait être interprété avec précaution étant donné que les données dans chaque strate sont limitées (voir le **Tableau 9**). Les patients ont rapporté une diminution de la fatigue et une amélioration de la qualité de vie sur le plan de la santé. En raison de la durée et de la taille de l'échantillon de l'étude, les effets de Soliris sur les événements thrombotiques n'ont pu être déterminés.

Dans l'étude SHEPHERD (C04-002), 96 des 97 patients ont complété l'étude (un patient est mort à la suite d'un événement thrombotique). Une réduction de l'hémolyse intravasculaire, telle

que mesurée par la médiane des niveaux de sérum de LDH, s'est maintenue durant la période de traitement (voir le **Tableau 10**).

Tableau 8 : Résultats d'efficacité lors de l'étude C04-001

	C04-001		
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Valeur P
Pourcentage des patients dont les niveaux d'hémoglobine s'étaient stabilisés à la fin de l'étude	0	49	< 0,001 ^a
PRBC transfusés en moyenne durant le traitement (étendue)	10 (2,0; 21,0)	0 (0,0; 16,0)	< 0,001 ^b
Évitement de la transfusion durant le traitement (%)	0	51	< 0,001 ^a
Niveaux de LDH moyens à la fin de l'étude (U/L) (Étendue)	2 167 (1 183; 5 643)	239 (142; 2 984)	< 0,001 ^b
LDH AUC moyen à la fin de l'étude (U/L x jour) (Étendue) ^c	411 822 (161 414; 886 544)	58 587 (32 417; 792 006)	< 0,001 ^b
Médiane de l'hémoglobine libre à la fin de l'étude (mg/dL) (étendue)	62 (0,7; 386)	5 (2,9; 194)	< 0,001 ^b
FACIT-Fatigue (taille de l'effet) ^d		1,13	< 0,001 ^e

(a) La valeur P est calculée en utilisant la méthode exacte de Fisher.

(b) La valeur P est calculée en utilisant le test de Wilcoxon.

(c) LDH AUC : pour l'étude C04-001, le LDH AUC a été calculé en utilisant une règle du trapèze pour les valeurs LDH actuelles.

(d) FACIT valeur de l'effet : pour l'étude C04-001, la valeur de l'effet se fondait sur la différence entre le groupe eculizumab et placebo.

(e) La valeur P est calculée en utilisant le test T à 2 faces.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité lors de l'étude C04-001 par strate de transfusion

Mesure des résultats	Strate de transfusion ^a	Placebo (N)	Soliris (N)	Valeur P
Pourcentage des patients avec des niveaux d'hémoglobine stabilisés à la fin de l'étude (%) (N)	Global	0 (44)	49 (43)	< 0,001 ^b
	4 à 14 unités	0 (15)	80 (15)	< 0,001 ^b
	15 à 25 unités	0 (18)	29 (17)	0,02
	> 25 unités	0 (11)	36 (11)	ns
Médiane des PRBC transfusés durant le traitement (N) (Étendue)	Global	10 (44) (2,0; 21,0)	0 (43) (0,0; 16,0)	< 0,001 ^c
	4 à 14 unités	6 (15) (2,0; 2,00)	0 (15) (0,0; 4,0)	< 0,001 ^c
	15 à 25 unités	10 (18) (2,0; 21,0)	2 (17) (0,0; 15,0)	< 0,001 ^c
	> 25 unités	18 (11) 10,0; 20,0)	3 (11) (0,0; 16,0)	< 0,001 ^c

Évitement de la transfusion durant le traitement (%) (N)	Global	0 (44)	51 (43)	< 0,001 ^b
	4 à 14 unités	0 (15)	80 (15)	< 0,001 ^b
	15 à 25 unités	0 (18)	35 (17)	0,008
	> 25 unités	0 (11)	36 (11)	ns
Médiane du LDH AUC à la fin de l'étude (U/L x jour) (N) (Étendue)	Global	411 822 (44) (161 414; 886 544)	58 587 (43) (32 417; 792 006)	< 0,001 ^c
	4 à 14 unités	398 573 (15) (230 352; 697 638)	53 610 (15) (38 341; 792 006)	< 0,001 ^c
	15 à 25 unités	420,338 (18) (161 414; 886 544)	56 127 (17) (32 417; 90 115)	< 0,001 ^c
	> 25 unités	441 880 (11) (234 605; 711 934)	67 181 (11) (33 231; 242 072)	< 0,001 ^c

(a) Strate de transfusion fondée sur les données de transfusion des 12 mois précédant la sélection des patients pour l'étude.

(b) La valeur P est calculée à l'aide du test exact de probabilité de Fisher; ns = non significatif (P > 0,05).

(c) La valeur P est calculée à l'aide du Test de Wilcoxon.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité lors de l'étude C04-002

	C04-002 ^a	
	Soliris N = 97	Valeur P
Niveaux de LDH moyens à la fin de l'étude (U/L) (Étendue)	269 (106; 2 117)	< 0,001 ^b
LDH AUC moyen à la fin de l'étude (U/L x jour) (Étendue) ^c	-632 264 (-1 788 824; -74 498)	< 0,001 ^b
Médiane de l'hémoglobine libre à la fin de l'étude (mg/dL) (Étendue)	5 (1,1; 85)	< 0,001 ^b
FACIT-Fatigue (taille de l'effet) ^d	1,01	< 0,001 ^e

(a) Les résultats de l'étude C04-002 font référence à des comparaisons entre le prétraitement et le post-traitement.

(b) La valeur P est calculée à l'aide du test de Wilcoxon pour observations appariées.

(c) LDH AUC : pour l'étude C04-002, le LDH AUC a été calculé en utilisant une règle du trapèze pour un changement de LDH à partir de la valeur de référence.

(d) FACIT valeur de l'effet : pour l'étude C04-002, la valeur de l'effet était basée sur les modifications par rapport à la valeur de référence.

(e) La valeur P est calculée en utilisant le test T à 2 faces.

Des 195 patients qui ont participé aux études C04-001, C04-002 et aux autres études initiales, les patients atteints d'HPN et traités au Soliris ont été appelés à pendre part à une étude de prolongation à long terme (E05-001). On a observé chez tous les patients une réduction de l'hémolyse intravasculaire au cours d'une période d'exposition au Soliris variant de 10 à 54 mois. On a rapporté moins d'événements thrombotiques durant la période de traitement au Soliris que durant la même période de temps avant le traitement (voir le **Tableau 11**). Toutefois, la majorité des patients ont reçu des anticoagulants concomitants; l'effet de l'abandon d'un

anticoagulant durant un traitement à l'eculizumab n'a pas été étudié (voir **Mises en garde et précautions**).

Tableau 11 : Événements thromboemboliques chez les patients durant la période de traitement au Soliris comparés aux événements thromboemboliques durant la même période de temps avant le traitement au Soliris

	E05-001 (Toutes les études combinées)
Prétraitement	
Patients (n)	195
Événements thrombolytiques (n)	39
Années-patients (n)	272,1
Taux d'événements thromboemboliques (n par 100 années-patients)	14,33
Traitement au Soliris	
Patients (n)	195
Événements thromboemboliques (n)	3
Années-patients (n)	281,0
Taux d'événements thromboemboliques (n par 100 années-patients)	1,07 (P < 0,001) ^a

(a) La valeur P est calculée à l'aide d'un test non paramétrique (« non-parametric signed rank test »)

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DÉTAILLÉE

Les anticorps humains endogènes sont généralement distribués à l'intérieur des espaces vasculaire et extracellulaire par des mécanismes dominés par la convection, l'endocytose en phase fluide, l'endocytose associée au récepteur et leur interaction avec les récepteurs FcRn². Étant donné que Soliris est un anticorps monoclonal humanisé, on peut présumer que sa distribution sera similaire à celle observée chez d'autres anticorps humains endogènes. Des analyses PK de population ont démontré que le volume de distribution de Soliris s'apparente au volume du plasma. La quantité de Soliris associée aux protéines plasmatiques non-C5 et les effets des protéines plasmatiques qui se fixent sur la distribution d'eculizumab n'ont pas encore été déterminés.

Soliris ne contient que des acides aminés naturels; il ne contient pas de métabolites actifs connus. Les anticorps humains sont principalement catabolisés par des enzymes lysosomiales en petits peptides et en acides aminés. L'étendue du catabolisme est inversement proportionnelle à l'affinité du récepteur FcRn.³

Aucune étude clinique spécifique n'a été effectuée pour évaluer les voies spécifiques de l'élimination de l'eculizumab. En raison de sa taille moléculaire, il est peu probable que l'eculizumab (148 kD), comme les autres immunoglobulines, soit éliminé par filtration rénale.

Aucune étude clinique n'a été spécialement effectuée pour isoler les effets de l'âge, de la race, du sexe ou de l'état métabolique (affections rénales ou hépatiques) sur le PK de Soliris. Le modèle

consolidé PK/PD n'avait prévu aucune différence importante dans la disposition d'eculizumab en fonction de l'âge, de la race ou du sexe.

Semblable aux immunoglobulines endogènes, Soliris consiste en acides L-aminés naturels et n'est pas sujet à la transformation métabolique sous l'effet d'enzymes CYP. Par conséquent, il est peu probable qu'il y ait des différences avec Soliris PK en raison du tabagisme, des médicaments concomitants, du polymorphisme génétique ou de l'ingestion de nourriture.

On n'a observé aucune interaction apparente de Soliris avec d'autres produits médicinaux lors de 6 indications étudiées, durant lesquelles des patients ont reçu de nombreux médicaments concomitants. L'administration de Soliris de façon concomitante avec d'autres médicaments n'a provoqué aucun changement important dans son profil PK.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Le profil pharmacodynamique de l'eculizumab a été évalué au moyen d'une épreuve biologique d'hémolyse *in vitro* avec complément de sérum; cette épreuve mesure l'entendue de l'inhibition du complément terminal dans le sérum des patients qui sont traités au Soliris. L'administration de Soliris a pour résultat une réduction rapide et soutenue de l'activité du complément terminal. Des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 35 µg/ml sont suffisantes pour parvenir à une inhibition complète de l'hémolyse intravasculaire associée au complément terminal chez les patients atteints d'HPN.

L'administration de Soliris selon un régime phase initiale/entretien (600 mg/semaine pendant les 4 premières semaines, 900 mg durant la 5e semaine de la phase initiale, puis 900 mg en dose d'entretien toutes les deux semaines) a eu pour résultat une réduction rapide et soutenue de l'activité hémolytique associée au complément. Soliris, lorsqu'il est administré selon les recommandations, procure une concentration sanguine suffisante pour complètement bloquer l'hémolyse en 60 minutes; la destruction des globules rouges, tel qu'indiqué par les niveaux de lactico-déshydrogénase, est réduite de façon importante en une semaine.⁴ Dans l'étude de phase 3 sur des patients atteints d'HPN, C04-001, le régime posologique était suffisant pour maintenir les niveaux plasmatiques de Soliris et bloquer presque complètement l'activation du complément terminal chez 39 des 40 patients examinés pendant les 26 semaines de l'étude; ce qui démontre que le régime posologique proposé est adéquat.

Un modèle de fonction Weibull a été utilisé pour étudier la relation PK/PD lors de l'analyse de l'étude de prolongation E05-001 sur des patients densément échantillonnés et en état stable, et pour toutes les données PK/PD HPN combinées. Tel que démontré dans le **Tableau 12**, cela incluait les données de 141 patients différents atteints d'HPN (40 patients traités au Soliris dans l'étude C04-001, 97 patients de l'étude C04-002 et 4 patients de l'étude E05-001 qui avaient préalablement reçu un placebo lors de l'étude C04-001). La relation sigmoïde entre les concentrations totales d'eculizumab dans le sérum et l'activité hémolytique du complément dans le sérum est très forte, s'approchant pratiquement d'un effet bimodal « on-off » pur. La concentration efficace pour fournir le 1/e (36,8 %) de l'effet (C_{deff}) en fonction des valeurs de

références (E_0) est de 30,6 µg/ml. En combinaison avec une déflexion moyenne (sf) de 2,61, cela suggère que des faibles concentrations de Soliris sont requises pour fournir une inhibition presque complète du complément C5. Une estimation plus physiologique des concentrations sériques de Soliris ayant pour résultat une inhibition de 36,8 % de l'hémolyse (C_{deff}) doit être basée sur une concentration libre du médicament. Le C_{deff} qui en résulte est considéré comme une surestimation et ne devrait être observé qu'en tant que limite supérieure de la vraie valeur de C_{deff} , laquelle est présumée beaucoup moins élevée selon la fraction libre du médicament.

Tableau 12 : Résultats de modélisation PD

Série de données analysées	Modèle	Résultats		
		Paramètre	Moyenne arithmétique (CV %)	Médiane (Min – Max)
HPN; E05-001, N = 141 (toutes les données HPN combinées)	Fonction Weibull cumulative	E0 (%)	93,8 (9,35 %)	95,5 (28,1 – 114,6)
		E _{diff} (%)	91,0 (9,56 %)	92,8 (26,2 – 111,6)
		C _{defr} (µg/mL)	30,6 (27,2 %)	30,5 (1,83 – 62,9)
		sf	2,61 (43,5 %)	2,61 (0,313 – 6,01)

Soliris ne présente pas d'effets pharmacologiques secondaires connus en raison de l'interaction hautement spécifique de Soliris avec sa cible, tel qu'indiqué par le fait qu'il ne se fixe pas sur le C5 d'autres espèces. Par conséquent, on présume que tous les effets sont les résultats de l'interaction entre Soliris et sa cible prévue.

Pharmacocinétique

Soliris présente un profil PK qui a été adéquatement décrit en utilisant à la fois des modèles à un et à deux compartiments. Soliris a une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 271 heures, et sa distribution semble principalement limitée à l'espace vasculaire en raison de son petit volume de distribution. En se fondant sur le régime posologique fixe utilisé par le programme de développement sur l'HPN, et en utilisant le T_{1/2} calculé avec le modèle à un compartiment (c.-à-d. 271 heures), la clairance systémique (CL) a été estimée à 0,311 ml/h/kg.

Un modèle à un compartiment standard a été utilisé pour étudier le PK de Soliris dans l'analyse de l'étude E05-001 sur des patients densément échantillonnés et en état stable, et pour toutes les données PK/PD HPN combinées. Tel que démontré dans le **Tableau 13**, cela incluait les données de 141 patients différents atteints d'HPN (40 patients traités au Soliris dans l'étude C04-001, 97 patients de l'étude C04-002 et 4 patients de l'étude E05-001 qui avaient préalablement reçu un placebo lors de l'étude C04-001). En se fondant sur ces paramètres PK, l'équilibre dynamique chez les patients atteints d'HPN est prévu au 57^e jour du traitement avec un ratio d'accumulation d'environ 1,075. Cela correspond à la longue demi-vie d'élimination terminale du médicament, et constitue un indicateur de son accumulation minimale au fil du temps.

Tableau 13 : Estimations des paramètres PK des études sur l'HPN en utilisant un modèle à un compartiment

Estimations des paramètres PK				
C04-001 N = 40	CL (ml/h/kg)	Vd (ml/kg)	Kel (1/h)	T1/2 (h)
Moyenne	0,311183	110,3	0,002776	271,7
Écart type	0,125097	17,9	0,000817	81,6
% écart type	40,20	16,2	29,45	30,0
Min	0,150944	79,1	0,001376	134,1
Max	0,745052	144,1	0,005169	503,8
Médiane	0,289969	108,3	0,002793	248,2
C04-002 N = 97	CL (ml/h/kg)	Vd (ml/kg)	Kel (1/h)	T1/2 (h)
Moyenne	0,3349	113,93	0,003077	261,07
Écart type	0,13401	28,719	0,0013682	90,795
% CV	40,0	25,2	44,5	34,8
Min	0,153	47,2	0,00124	88,1
Max	0,843	184,4	0,00787	566,9
Médiane	0,309	109,0	0,00260	266,3
E05-001 N = 15	CL (ml/h/kg)	Vd (ml/kg)	Kel (1/h)	T1/2 (h)
Moyenne	0,2773	106,34	0,002867	276,6
Écart type	0,05306	30,868	0,0011532	99,85
% CV	19,1	29,0	40,2	36,1
Min	0,189	57,2	0,00148	137
Max	0,366	159,3	0,00507	469
Médiane	0,265	106,8	0,00250	277
E05-001 N = 141	CL (ml/h/kg)	Vd (ml/kg)	Kel (1/h)	T1/2 (h)
Moyenne	0,3288	112,97	0,00302	262,71
Écart type	0,12809	26,787	0,001249	89,90
% CV	39,0	23,7	41,4	34,2
Min	0,153	47,4	0,00126	88,4
Max	0,838	182,6	0,00784	548,6
Médiane	0,309	111,5	0,00270	257,1

TOXICOLOGIE

La spécificité de l'eculizumab pour le C5 dans le sérum humain a été évaluée lors de deux études *in vitro*. La spécificité d'espèce de Soliris a été évaluée en déterminant son habileté à inhiber l'activité hémolytique dans les sérums non humains (4 espèces primates et 4 espèces non-primates); on a utilisé pour ce faire une épreuve hémolytique associée à un complément. Les résultats de cette étude démontrent que l'eculizumab n'inhibe pas l'activité C5 dans les sérums des espèces testées.

La réactivité croisée de tissu de l'eculizumab a été déterminée en évaluant la fixation à un groupe de 38 tissus humains. L'expression C5 dans le groupe de tissus humains examinée lors de cette étude correspond au contenu des rapports publiés sur l'expression C5, puisque ce dernier a été observé dans des muscles lisses, des muscles striés et dans l'épithélium du tube contourné proximal rénal. Aucune réactivité croisée de tissu inattendue n'a été observée.

Toxicologie non clinique avec BB5.1

Le programme de toxicologie était limité à la toxicité et aux études de toxicologie sur la reproduction qui utilisent un anticorps de souris substitut (anticorps murin anti-C5) en raison de la spécificité de l'eculizumab au C5 humain et de l'absence conséquente des espèces réceptives sur le plan pharmacologique à l'eculizumab. L'apparition, la sévérité et la durée des effets toxiques, leur corrélation à la fréquence posologique et le degré de réversibilité ont été évalués en utilisant un anticorps de souris substitut (anticorps murin anti-C5) dans des études de toxicité de 4 semaines et de 26 semaines menées chez les souris. L'étude de 4 semaines a démontré qu'une dose de 30 mg/kg administrée deux fois par semaine pour une dose totale de 60 mg/kg par semaine était suffisante pour réaliser l'inhibition de l'hémolyse. L'étude de 26 semaines a évalué la toxicité d'une dose de 30 mg/kg p.c. administrée une ou deux fois par semaine pour une dose totale de 30 ou 60 mg/kg par semaine pendant 26 semaines, suivies d'une période de récupération de quatre semaines. On n'a observé aucun signe clinique lié au traitement. Le niveau sans effet observé (NSEO) était de 30 mg/kg deux fois par semaine pour une dose totale de 60 mg/kg par semaine.

Des études sur la reproduction animale ayant utilisé un anticorps de souris substitut (anticorps murin anti-C5) qui inhibe le complément murin, mais qui n'est pas lié à la molécule d'eculizumab, ont été effectuées à un niveau posologique de 30 mg/kg p.c., administré une ou deux fois par semaine pour une dose totale de 30 à 60 mg/kg par semaine. Les épreuves hémolytiques n'ont été utilisées que pour assurer l'exposition à un médicament inhibiteur de complément. Toutefois, l'inhibition maximale de l'hémolyse n'a pas été atteinte chez la majorité des animaux traités. Cette observation n'a pas pu être expliquée. Une étude parmi trois de ces études a présenté un taux accru d'anomalies du développement et une autre étude parmi les trois affichait un taux accru de mortalité ou de petits moribonds à des doses de 2 à 8 fois supérieures aux doses humaines. Lors d'études sur la reproduction animale menées chez les souris, on a utilisé des doses d'un anticorps murin anti-C5 environ 2 à 4 fois (30 mg/kg p.c. pour une dose totale de 30 mg/kg par semaine) et 4 à 8 fois (30 mg/kg p.c./deux fois par semaine pour une dose

totale de 60 mg/kg par semaine) supérieures à la dose humaine de Soliris, selon une comparaison de poids corporel. Quand l'exposition animale à un anticorps survient au cours de la période qui commence avant l'accouplement et se termine dans les premiers temps de la gestation, on n'a observé aucune diminution de la fertilité ou de la performance reproductive. Lorsque l'exposition maternelle à l'anticorps survient durant l'organogenèse, deux cas de dysplasie de la rétine et un cas de hernie ombilicale ont été observés parmi les 230 petits de mères exposées à des doses d'anticorps plus élevées; toutefois, l'exposition n'a pas fait augmenter le nombre de pertes fœtales et de décès néonataux. Lorsque l'exposition maternelle à l'anticorps survient au cours de la période qui commence à l'implantation et se termine au sevrage, davantage de petits mâles sont devenus moribonds ou sont morts (1/25 contrôles, 2/25 30 mg/kg p.c./semaine pour une dose totale de 30 mg/kg par semaine, 5/25 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine pour une dose totale de 60 mg/kg par semaine). Les petits qui ont survécu ont eu un développement et une performance de reproduction normaux.

Les études sur les animaux n'ont pas été effectuées pour évaluer le potentiel carcinogène ou génotoxique de l'eculizumab. Toutefois, une étude de toxicité à dose répétée de 26 semaines avec un anticorps murin anti-C5 n'a pas présenté d'activités cytotoxiques ou proliférantes qui pourraient suggérer un risque carcinogène lorsque administré à un niveau posologique de 30 mg/kg p.c., jusqu'à deux fois par semaine pour une dose totale de 60 mg/kg par semaine.

Tableau 14 : Sommaire des études de toxicologie animale avec BB5.1

Type d'étude	Espèces et souche	Voie d'administration	Durée de la posologie	Dose mg/kg p.c.	Fréquence de la dose^a	Résultats
Toxicité à dose unique	Aucune étude n'a été effectuée					
Toxicité à doses répétées						
Étendue d'injection intraveineuse sur 4 semaines - Résultat Étude sur les souris avec BB5.1	CD-1 Souris	i.v.	4 semaines	0, 30	Une, deux ou trois fois par semaine	Aucun signe de toxicité lié au traitement
Étude sur la toxicité des injections intraveineuses de BB5.1 chez les souris, sur une période de 26 semaines	CD-1 Souris	i.v.	26 semaines	0, 30	Une ou deux fois par semaine	Aucun signe de toxicité lié au traitement Le DSENO

avec une période de récupération de 4 semaines.						est de 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine
Génotoxicité	Aucune étude n'a été effectuée					
Cancérogénicité	Aucune étude n'a été effectuée					

(a) La dose unique de 30 mg/kg p.c. a été utilisée pour toutes les études de toxicité, avec des fréquences posologiques variables, c.-à-d. une, deux ou trois administrations par semaine.

Tableau 15 : Sommaire des études sur la toxicité reproductive avec BB5.1

<u>Type d'étude</u>	<u>Espèces et souche</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Durée de la posologie</u>	<u>Dose mg/kg p.c.</u>	<u>Fréquence de la dose^a</u>	<u>Résultats</u>
Toxicité reproductive et développementale						
Étude sur la fertilité et sur le développement embryonnaire précoce à l'implantation chez les souris avec BB5.1 ^b	CD-1 Souris	i.v.	Mâles : de 28 jours avant l'accouplement à l'autopsie Femelles : de deux semaines avant l'accouplement au 7 ^e jour de la gestation.	0, 30	Une, deux ou trois fois par semaine	On n'a observé aucun changement dans les paramètres de fertilité
Étude de toxicité sur la croissance des souris avec BB5.1 ^c	CD-1 Souris	i.v.	Femelles enceintes : du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	0, 30	Une ou deux fois par semaine	Maternel : aucun signe de toxicité lié au traitement Fœtal : 2 cas de dysplasie de la rétine, un cas d'hernie ombilicale à 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine. Aucun autre résultat.
Étude des effets sur le développement prénatal et postnatal, y compris sur les fonctions maternelles, chez les souris avec BB5.1 ^d	CD-1 Souris	i.v.	Souris enceinte, du 6 ^e jour de gestation au 18 ^e jour d'allaitement	0, 30	Une ou deux fois par semaine	F ₀ : aucun signe de toxicité lié au traitement F ₁ : incidence accrue de petits « tués » et de bassinets du rein dilaté, chez les mâles seulement, dans les deux groupes de traitement. Aucun effet sur la gestation, l'accouchement et le développement du petit.
Cancérogénicité et génotoxicité	Aucune étude n'a été effectuée					

Immunotoxicité et immunogénicité	Aucune étude n'a été effectuée
Tolérance locale	Aucune étude n'a été effectuée

- (a) La dose unique de 30 mg/kg p.c. a été utilisée pour toutes les études de toxicité, avec des fréquences posologiques variables, c.-à-d. une, deux ou trois administrations par semaine.
- (b) Les valeurs d'hémolyse en pourcentage étaient élevées, c.-à-d. ≥ 50 %, chez 40 % et 60 % des souris échantillonnées dans les groupes à 30 mg/kg p.c./semaine et 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine, respectivement. La raison de ces valeurs d'hémolyse élevées est inconnue.
- (c) Les valeurs d'hémolyse en pourcentage étaient élevées, c.-à-d. ≥ 50 %, chez 60 % et 60 % des souris échantillonnées dans les groupes à 30 mg/kg p.c./semaine et 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine, respectivement. La raison de ces valeurs d'hémolyse élevées est inconnue.
- (d) Les valeurs d'hémolyse en pourcentage étaient élevées, c.-à-d. ≥ 50 %, chez 80 % et 100 % des souris échantillonnées dans les groupes à 30 mg/kg p.c./semaine et 30 mg/kg p.c./deux fois par semaine, respectivement. La raison de ces valeurs d'hémolyse élevées est inconnue.
- (e) Les petits « tués » font référence aux petits euthanasiés comme à une mort imprévue ou accidentelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hill, A., Hillmen, P., Richards, S.J. et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106: 2559-2565.
2. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004; 93(11):2645-68.
3. Dall'Acqua WF, Woods RM, Ward ES, Palaszynski SR, Patel NK, Brewah YA, et al. Increasing the affinity of a human IgG1 for the neonatal Fc receptor: biological consequences. *J Immunol* 2002;169(9):5171-80.
4. Hillmen, P., Hall, C., Marsh, J.C.W. et al. Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004;350: 552-559.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AU CONSOMMATEUR

Soliris^{MD}
(Eculizumab)

prononcé so-li-ris

Ce feuillet est la troisième partie de la « monographie de produit » à trois volets publiée lorsque la vente de Soliris a été homologuée au Canada, et s'adresse spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne vous donne pas toutes les informations relatives à Soliris. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Utilité :

Soliris est utilisé chez les patients qui souffrent d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) pour réduire l'hémolyse (destruction des globules rouges).

Action :

Soliris est un anticorps monoclonal qui bloque une partie de votre système immunitaire qui s'appelle le complément terminal. Soliris agit sur l'HPN en réduisant la destruction des globules rouges. Par contre, il diminue la capacité de votre système immunitaire à combattre l'infection.

À quel moment le médicament ne doit pas être utilisé :

Vous ne devez pas commencer un traitement au Soliris si votre médecin diagnostique une infection grave, telle une infection à *Neisseria meningitidis* active (dans le cerveau, l'épine dorsale ou le sang) ou si vous n'avez pas reçu un vaccin antiméningococcique au moins deux semaines avant le début du traitement avec Soliris. Si vous prenez malgré tout Soliris alors que vous avez une infection grave, vous devez immédiatement communiquer avec votre médecin si les symptômes de l'infection s'intensifient. Vous ne pouvez être traité avec Soliris avant d'avoir été vacciné.

Avisez votre médecin si vous souffrez d'une maladie qui altère votre système immunitaire (tel le VIH/SIDA) ou si vous prenez des médicaments qui altèrent votre système immunitaire (comme le prednisone).

Ingrédient médicamenteux :

eculizumab

Ingrédients non médicamenteux importants :

polysorbate 80 (origine végétale)
chlorure de sodium
hydrogénophosphate de disodium

Soliris^{MD} Monographie du produit.

phosphate monobasique de sodium
eau pour l'injection, USP

Formes dosifiées :

Soliris est offert dans des fioles de 300 mg à usage unique contenant chacune 30 ml de 10 mg/ml d'une solution d'eculizumab stérile et sans agent de conservation. Chaque carton contient une fiole.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer un traitement au Soliris, consultez votre médecin ou votre pharmacien pour vous assurer que vous ne souffrez pas d'une méningite ou d'une infection générale active. Si vous prenez malgré tout Soliris alors que vous avez une infection grave, vous devez immédiatement communiquer avec votre médecin si les symptômes de l'infection s'intensifient. Vous devriez aussi vous assurer que vous avez reçu tous les vaccins recommandés avant de commencer le Soliris.

La vaccination antiméningite ne prévient pas tous les types d'infections de méningite.

Consultez votre médecin si vous êtes allergique à ce médicament ou à ses ingrédients.

Grossesse et allaitement :

Aucun essai clinique sur les effets de Soliris sur les femmes enceintes ou qui allaitent et sur leurs bébés n'a été effectué. Une femme ne devrait pas prendre Soliris durant sa grossesse, à moins qu'un des bénéfices potentiels ne justifie les risques pour elle et son enfant. Avisez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous pouvez tomber enceinte, discutez de l'utilisation de méthodes de contraception avec votre médecin. Les méthodes de contraception doivent être poursuivies pendant au moins deux mois après l'abandon de Soliris.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Il n'y a aucune interaction connue entre Soliris et d'autres médicaments, mais parlez toujours à votre médecin des médicaments que vous prenez, y compris les herbes médicinales et les vitamines. On n'a observé aucune augmentation des effets secondaires chez les patients qui prennent Soliris et d'autres médicaments courants lors d'essais cliniques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre « Soliris Patient Safety Card » contient de l'information sur les signes avant-coureurs de l'infection et d'autres renseignements importants sur le traitement au Soliris et vous devez la porter sur vous en tout temps.

Posologie habituelle :

La posologie habituelle de Soliris est :

- 600 mg de Soliris tous les 7 jours pendant les 4 premières semaines,
- 900 mg de Soliris pour la cinquième dose 7 jours plus tard, puis
- 900 mg de Soliris tous les 14 jours par la suite.

Soliris doit être administré aux dates recommandées ou 48 heures avant ou après les dates recommandées. Votre médecin devrait savoir par les analyses sanguines si vous répondez bien au Solaris.

Surdosage :

Soliris doit être administré par un professionnel de la santé. Cela réduit le risque de surdosage. Lors des études cliniques avec Soliris, on n'a observé aucun cas de surdosage.

Dose manquée ou abandon du traitement :

Consultez votre médecin si vous songez à interrompre votre traitement. Un abandon du traitement au Soliris peut causer une dégradation soudaine et grave de vos globules rouges.

Les symptômes ou les problèmes qui découlent de la destruction des globules rouges sont les suivants :

- Une diminution grave et soudaine de vos globules rouges peut causer l'anémie
- Confusion ou somnolence
- Douleur à la poitrine ou angine
- Problèmes rénaux y compris insuffisance rénale
- Caillots sanguins

Votre médecin devra vous suivre de très près pendant au moins les 8 semaines qui suivront votre abandon de Soliris.

EFFETS SECONDAIRES ET QUOI FAIRE DE CEUX-CI

Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont les maux de tête, la congestion nasale, les maux de gorge, la nausée, la fièvre, les douleurs articulaires, la fatigue et l'herpès simplex [des boutons de fièvre]

Vous devez communiquer avec votre médecin si vous ressentez **N'IMPORTE QUEL** effet secondaire après avoir reçu Soliris.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES - QUELLE EST LEUR FRÉQUENCE ET QUOI FAIRE DE CEUX-CI

Symptôme / effet	Faites appel à votre médecin ou votre pharmacien	
	En cas d'effet grave	Dans tous les cas*
Fréquent (≥ 1 % et ≤ 10 %)		
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		
Nausée	x	
Vomissements	x	
Diarrhée	x	
TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION		x
Fièvre		x
Fatigue	x	
Frissons	x	
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Infection des voies respiratoires supérieures		x
Infection urinaire	x	
Affection pseudo-grippale		x
TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF		
Douleurs musculaires		x
Douleurs articulaires	x	
Douleur au cou	x	
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalée		x
Étourdissements	x	
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX		
Toux	x	
Douleur à la gorge	x	
Occasionnel (< 1 %)		
TROUBLES GÉNÉRAUX ET AFFECTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION		
Gonflement facial		x
Gonflement des jambes		x
TROUBLES HÉPATOBILLAIRES		
Jaunisse		x
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION		
Diminution de l'appétit	x	

** Si vous présentez un de ces symptômes, vous devrez contacter immédiatement votre médecin. Le traitement au Soliris peut diminuer la capacité de votre système immunitaire à combattre les infections, surtout celle à méningocoques qui nécessite des soins médicaux **immédiats**. Cette liste d'effets secondaires ne contient pas tous les symptômes d'une infection à méningocoques.*

Si vous ressentez des effets inattendus lorsque vous prenez Soliris, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Les fioles de Soliris doivent être conservées dans leurs cartons originaux jusqu'au moment de leur utilisation, à des températures entre 2 et 8 °C; on doit aussi les protéger de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption inscrite sur le carton.

Des solutions de Soliris diluées peuvent être conservées à des températures de 2 à 8 °C et à la température ambiante 24 h avant l'administration.

NE PAS CONGELER. NE PAS SECOUER.

SIGNALER LES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour assurer l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par le Programme Canada Vigilance, recueille de l'information sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir souffert d'une réaction grave et inattendue à ce médicament, vous pouvez le signaler à Canada Vigilance :

En ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect

N° de tél. sans frais : 1-866-234-2345

N° de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789

Courrier, port payé
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
AL 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin d'information sur le traitement d'un effet secondaire, veuillez contacter votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE

Registre de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) : Alexion Pharmaceuticals, Inc. a établi un registre HPN afin de pouvoir continuer à assurer et évaluer l'innocuité et l'efficacité de Soliris^{MD}. Nous vous encourageons à participer et vous avisons que votre participation peut nécessiter un suivi à long terme. Vous pouvez trouver de l'information au sujet du Registre à l'adresse suivante :

<http://www.pnhsource.com/PNH%20Registry/default.aspx>
ou en contactant le service d'assistance du Registre HPN par
courriel à : PNHregistry@iconplc.com ou en composant le 1-800-
913-4893 ou le 1-888-SOLIRIS (1-888-765-4747). Vous pouvez
seulement vous inscrire au Registre par l'intermédiaire de votre
médecin.

Vous trouverez ce document, de même que la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en contactant le promoteur, **Alexion Pharmaceuticals, Inc.**, au 1-888-765-4747.

Ce feuillet a été préparé par **Alexion Pharmaceuticals, Inc.**
Dernière révision : 22 juin 2009.